

Dissertação / Artigo tipo “Case Report”
Mestrado Integrado em Medicina

EPILEPSIA FRONTAL REFRATÁRIA SINTOMÁTICA A DISPLASIA CORTICAL: CASO CLÍNICO

Tiago Cruz Carvalho

Orientador:

Dr.º João Manuel Monteiro Chaves

Porto, Junho de 2016

EPILEPSIA FRONTAL REFRATÁRIA SINTOMÁTICA A DISPLASIA CORTICAL: CASO CLÍNICO

Tiago Cruz Carvalho

tiago.cruz.carvalho@gmail.com

Artigo tipo “Case Report”, Mestrado Integrado
em Medicina submetido no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

Orientador: Dr.º João Chaves

Título profissional: Assistente Hospitalar
Graduado em Neurologia

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228,
4050-313 Porto

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr.º João Chaves pelas orientações, sugestões, dedicação e disponibilidade sempre demonstrada para me ajudar.

À doente que participou neste estudo, pela disponibilidade e partilha de informação, sem a qual a realização deste trabalho não teria sido possível.

Muito obrigado.

Resumo

As displasias corticais focais pertencem a um grande espectro de malformações do desenvolvimento cortical¹ e representam a lesão cerebral estrutural mais comum em crianças com epilepsia focal², refratária a tratamento médico, submetidas a cirurgia. A sua localização anatomopatológica e apresentação celular são altamente variáveis e afetam não só a arquitetura cortical e sub-populações neuronais específicas, mas também a junção entre as substâncias cinzenta e branca, bem como as regiões subcorticais da última³. A localização e extensão da lesão são também consideravelmente variáveis⁴. Com a maior acuidade das técnicas complementares, o diagnóstico e consequentemente a incidência das displasias corticais focais tem vindo a aumentar.

Pretende-se com este estudo fazer uma revisão bibliográfica, a propósito de um caso clínico, para uma melhor compreensão desta patologia, dado que mesmo três décadas após a sua descrição, esta ainda permanece numa condição enigmática, com características clínicas, imagiológicas e patológicas variáveis.

Assim, neste caso clínico será descrito um caso clínico duma doente de 24 anos de idade com história de epilepsia desde 7 anos de idade, de difícil controlo com tratamento médico e com ressonância magnética encefálica inocente que foi submetida a cirurgia (corticectomia parcial frontal direita).

Para elaboração deste, será efectuada uma colheita de dados do seu processo e diário clínico referentes ao caso acima exposto, complementando com informações teóricas de diversos artigos científicos.

Palavras-chave: Epilepsia, Displasia cortical focal, Síndrome Hermansky-Pudlak, refratária.

Abstract

Focal cortical dysplasias belongs to the large spectrum of malformations of cortical development¹ and represent the most common structural brain lesion in children with drug-resistant focal epilepsies submitted to surgical treatment².

Their anatomopathologic localization and cellular presentation are highly variable and affect not only cortical architecture and specific neuronal subpopulations, but also the gray–white matter junction and regions of subcortical white matter³. Localization and extent of the lesion are considerably variable⁴. With the progressive refinement of magnetic resonance image techniques, FCDs are being seen in vivo with increasing frequency in patients with epilepsy

The aim of this study is a better understanding of this pathology, since even after three decades, its description still remains in an enigmatic condition with variable clinical, imaging and pathological.

In this case report, it will be described a 24 years old with a history of epilepsy since the age of 7, difficult to control with medical treatment and an innocent brain MRI who underwent surgery (right front partial corticectomy).

In order to prepare this case report, data collection of the patient's medical records will be carried out, complementing it with the latest scientific data available.

Keywords: Epilepsy, Focal cortical dysplasia, Hermansky-Pudlak Syndrome, refractory

Lista de abreviaturas

AP3 - *Adaptor protein 3*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EEG - Electroencefalografia

ENV - Estimulador do nervo vago

FAE - Fármacos anti-epilépticos

FCD - Displasias corticais focais

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HE – Hemateína-Eosina

HSA - Hospital Santo António

mA – Miliamperes

MDCs - Malformações do desenvolvimento cortical

mTOR - *Aberrante mammalian target of rapamycin*

NeuN – *Neuronal nuclei*

PET - Tomografia por emissão de positrões

RMN - Ressonância magnética

RMN 3T - Ressonância magnética 3 Tesla

RMN 7T - Ressonância magnética 7 Tesla

SHP – Síndrome Hermansky-Pudlak

SMI32 – *Monoclonal antibody to neurofilament protein*

SPECT - Tomografia computadorizada de emissão de fóton único

TAC – Tomografia Axial Computorizada

V-EEG – Vídeo-electroencefalografia

Índice

| | |
|---|----|
| Introdução..... | 1 |
| Apresentação do caso clínico..... | 4 |
| Discussão | 6 |
| Conclusão..... | 11 |
| Referências bibliográficas | 12 |
| Anexos..... | 17 |
| Anexo 1 - Formulário para recolha de dados do processo clínico eletrónico da doente com epilepsia | 18 |
| Anexo 2 – Tabela 1: Classificação da ILAE para FCD..... | 19 |
| Anexo 3 – Figura 1 – PET em RMN sem lesões | 20 |
| Anexo 4 – Figura 2 – SPECT interictal | 21 |
| Anexo 5 – Figura 3 – SPECT ictal..... | 21 |
| Anexo 6 – Figura 4 – RMN 3T com loca pós-cirúrgica | 22 |
| Anexo 7 – Figura 5 – Microfotografias que demonstram características histológicas de FCD tipo IIa | 23 |
| Anexo 8 – Figura 6 – Algoritmo para diagnóstico e abordagens terapêuticas para doentes com FCD..... | 24 |

Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por uma predisposição permanente para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de, pelo menos, uma crise epilética⁵. Esta é uma das alterações neurológicas mais comuns, com uma incidência de cerca de 50 novos casos por 100.000 habitantes num ano. Cerca de 1% da população sofre de epilepsia e cerca de um terço destes têm epilepsia refractária (isto é, crises epiléticas não controlados por dois ou mais anti-epiléticos), sendo que aproximadamente, 75% da epilepsia começa durante a infância⁶.

Malformações do desenvolvimento cortical são alterações macroscópicas ou microscópicas do córtex cerebral, que surgem como uma consequência de uma interrupção da sequência normal da formação da placa cortical. O córtex humano desenvolve a sua estrutura básica durante os dois primeiros trimestres da gravidez, começando com a proliferação e diferenciação neuronal, que então migra antes de se organizar, finalmente, no córtex em desenvolvimento. Alterações em qualquer destas fases, sejam elas ambientais ou de origem genética, podem causar interrupção do circuito neuronal normal e predispor a uma variedade de consequências clínicas, sendo as epilepsias uma das mais comuns. Atualmente existe um grande número de MDCs descritas, cada uma com características patológicas, clínicas e de imagem distintas¹. A sua incidência precisa não é conhecida, no entanto, esta está a ser diagnosticada com maior frequência, devido a um avanço nos métodos complementares de diagnóstico na investigação de pacientes com epilepsia ou outras deficiências neurológicas congénitas. Estima-se que 25% a 40% da epilepsia infantil resistente à medicação ou intratável é atribuível a MDCs^{7,8} e que, pelo menos, 75% dos pacientes com MDCs terá epilepsia⁹.

As FCD são, assim, classificadas como “malformações secundárias a um desenvolvimento pós-migracional anormal” (Grupo III.C na classificação de Barkovich AJ 2012)¹, na medida em que podem surgir de alterações no córtex nas últimas etapas do desenvolvimento.

Desde da sua descrição inicial por Taylor, o termo displasia cortical focal é utilizado para se referir a uma ampla gama de alterações do manto cortical e

representa a causa mais importante de epilepsia focal refratária na infância^{4,11,12}. Num volumoso estudo em doentes tratados cirurgicamente, esta patologia representava 30% da população cirúrgica, contudo esta incidência é substancialmente superior em doentes jovens, chegando até aos 78%¹³⁻¹⁸.

A sua localização anatomopatológica e apresentação celular são altamente variáveis e afetam não só a arquitetura cortical e sub-populações neuronais específicas, mas também a junção entre as substâncias cinzenta e branca, bem como as regiões subcorticais da última³. A sua extensão e apresentação clínica são também variáveis, conduzindo à classificação em três tipos tendo em conta as suas características clínico-patológicas (Anexo 2 - Tabela 1).

A verdadeira incidência de FCD de tipo I é desconhecida, já que pode afectar uma grande região ou múltiplos lobos e geralmente apresenta-se como uma epilepsia grave de apresentação precoce, deste modo, o seu impacto clínico é mais extenso e geralmente torna-se mais difícil de reconhecer¹⁶ e delimitar caso se pretenda fazer cirurgia¹⁹. Embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da FCD tipo I ainda não estejam totalmente esclarecidos, múltiplas observações suportam o conceito de um grupo heterogéneo de distúrbios resultantes de lesões extensas pós-migratórias ao córtex cerebral em desenvolvimento^{1,20}.

FCD do tipo II é mais frequente nos lobos frontal e parietal e pode apresentar-se como uma displasia pequena ou quase invisível dos sulcos ou regiões displásicas maiores, afetando mais de um giro^{21,22}. No entanto, apesar do padrões histopatológicos estarem bem descritos, características celulares semelhantes são também encontrados em hemimegalencefalias, sugerindo uma possível via molecular comum com *aberrante mammalian target of rapamycin*^{23,24}. Esta teoria foi posteriormente reforçada em estudos recentes que documentam mutações patogénicas em múltiplos genes pertencentes a via mTOR restritos na FCD tipos Ib, IIa ou IIb²⁶⁻³⁰. Deste modo, parece que a FCD tipo II, sendo uma malformação mais homogénea, possa estar associada a mutações nos genes da via mTOR, muitas vezes como um mosaicismo somático^{1,27,28}.

FCDs associadas a outras lesões (potencialmente) epileptogénicas foram classificadas como tipo III. As alterações neuropatológicas mais frequentemente associados a desorganização arquitetónica da laminação cortical são a esclerose

hipocampal (tipo IIIa), tumores (especialmente da neurógia) (tipo IIIb), malformações vasculares (tipo IIIc), e glial / lesões cicatriciais (tipo IIId)³¹.

A localização através da neuroimagem acarreta um importante valor de prognóstico, sendo que pacientes com lesões focais, bem definidas têm maior probabilidade de ter um prognóstico pós-operatório favorável comparado com os que possuem lesões não identificadas ou difusas^{21,32}. No entanto, não existe um único exame complementar definido como *gold standard*, dado que é difícil definir com precisão as regiões funcionais, pois cada procedimento tem as suas limitações. Assim, o recurso a diversos exames de diagnóstico complementares é necessário, bem como uma equipa multidisciplinar capaz de os agregar e integrar. No passado, a localização da região epileptogénica era dependente da electroencefalografia de escalpe e cortical, mas atualmente existe a possibilidade de recorrer à electrocorticografia e aos elétrodos profundos. No entanto, o primeiro apresenta desvantagens, como a dependência de efeitos de superfície cortical e baixa resolução espacial que podem levar a uma incapacidade de localizar com precisão os focos epileptogénicos, enquanto que ambos o EEG cortical e com elétrodos profundos têm uma restrita área de amostragem espacial que se limita às regiões acessíveis pela colocação do elétrodo. O último pode, no entanto, detetar sinais vindos de estruturas mais profundas, mas é mais invasivo, o que pode levar a complicações cirúrgicas³³. A maior acurácia da RMN encefálica 3T (e nalguns centros já de 7T) e a introdução de métodos de neuroimagem não invasivos, como a tomografia computadorizada de emissão de fóton único, a tomografia por emissão de positrões e a RMN funcional (localização das áreas motoras, tractografia), mudaram drasticamente a avaliação pré-cirúrgica de epilepsia. Estes métodos de imagem tornaram-se ferramentas poderosas para a investigação da função cerebral e uma parte essencial na avaliação de pacientes com epilepsia. Destes métodos, apenas a SPECT tem capacidade para captar mudanças funcionais do fluxo sanguíneo que ocorrem durante as crises³⁴. A ressonância magnética funcional é capaz de revelar redes neuronais funcionais clássicas e atípicas, mas podem, contudo, serem falsamente suprimidas no período pós-ictal³⁵. A PET revela zonas de hipometabolismo focal intenso, que é concordante com o córtex displásico e que se correlaciona assim, com as zonas epileptogénicas²¹. Achados similares são observados em doentes cuja RMN não demonstra alterações, o que aumenta a taxa de detecção e melhora drasticamente o resultado funcional³¹. Desta

forma, o reconhecimento destas limitações é importante para otimizar o seu uso, bem como seu interesse clínico.

Apresentação do caso clínico

S.S.R.L, sexo feminino, 25 anos, caucasiana, autónoma, com história de asma alérgica, hipotireoidismo, psoríase e com Síndrome Hermanski-Pudlack seguida em consulta externa do Hospital Santo António por epilepsia refratária a tratamento médico.

Aos sete anos, começou com convulsões generalizadas, contudo, a RMN encefálica, realizada na altura no Hospital Universitário de Coimbra onde anteriormente tinha sido investigada, não apresentava alterações relevantes. Desta avaliação, decidiu-se que não era candidata cirúrgica e optou-se pela colocação do estimulador do nervo vago com posterior referenciação ao HSA. Esta epilepsia foi sempre refratária aos vários fármacos anti-epilépticos tentados, tais como carbamazepina, zonisamida e levetiracetam. Dois anos depois, mantinha o mesmo número de crises e colocou, por isso, um ENV no dia 02/03/2010. Primeiramente começou com uma corrente de 0,25/0,5 mA e uma frequência de 60 min e foi aumentando gradualmente ao longo de um ano (culminou com uma corrente de 1,75/2mA e uma frequência de 1,8min). Entretanto foi tentada também esclícarbazepina e fenitoína. Desligou o ENV em 03/08/2011 e tinha duas a três crises (versivas direitas ou automotoras direitas) secundariamente generalizadas por semana, com vários traumatismos, com fratura do maxilar e de três dentes.

Em 2012, decide-se então nova abordagem para reavaliar a potencial possibilidade de cirurgia curativa, realizando por isso nova monitorização V-EEG que mostrou quatro crises estereotipadas, com aura cefálica, movimentos dos membros inferiores, agitação e posteriormente postura tônica dos membros esquerdos, clonias da hemiface esquerda e em seguida, generalização secundária (sinal do quatro). O EEG ictal apresentava atividade fronto-parietal alta direita ampla. A avaliação neuropsicológica revelou displasia parieto-frontal direita e no Iowa Gambling Task (teste sensível para disfunção orbitofrontal), teve um desempenho ligeiramente abaixo do esperado (fez mais escolhas desadequadas do que adequadas), mas não claramente deficitário (percentil 24 das normas americanas).

Como se trata de uma epilepsia sem lesão na RMN encefálica, decidiu-se realizar também SPECT ictal, PET e RMN encefálica 3T para melhor localização da área epileptogénica. De realçar que após este período verificou-se um agravamento clínico acentuando, onde a doente apresenta crises secundariamente generalizadas quase diárias.

A RMN encefálica 3T realizada a 31/01/2012 não demonstrou lesões relevantes, contudo foi feita uma revisão da RMN encefálica onde foi observada uma imagem suspeita de se tratar de um angioma cavernoso temporal direito. A PET demonstrava áreas de hipometabolismo frontal direito (Anexo 3 – Figura 1).

A 20/09/2013 realiza SPECT interictal (Anexo 4 – Figura 2) porque não fez crise e em 03/04/2013 é proposta para reunião de grupo multidisciplinar para além de iniciar um novo FAE, rufinamida. Deste modo, foi decidido repetir RMN encefálica 3T, com cortes finos para o lobo frontal direito, V-EEG e SPECT, bem como pedir apoio de Hematologia para avaliar o potencial risco hemorrágico no estudo invasivo com elétrodos profundos. A primeira revelou “foco de hipossinal cortical no polo temporal direito, sem alteração do sinal do parénquima envolvente, traduzindo deposição de substâncias paramagnéticas, que não têm tradução em TAC prévias, podendo corresponder a calcificação focal (inespecífica) ou a deposição de hemossiderina”. O V-EEG revelou que “a doente ergue-se repentinamente no leito, grita (tipo rugido), sentando-se, com agitação psicomotora, tem versão cefálica, dos olhos e tronco para a esquerda, diz "palavrões" e em seguida a crise tem generalização tónico-clónica” e por último, no SPECT observa-se “um claro hiperdébito frontal direito, associado a uma hipoperfusão cerebelosa esquerda (fenómeno de diasquisis cruzado), o que localiza a zona de início ictal à região frontal direita” (Anexo 5 – Figura 3). A 05/05/2014 é submetida a cirurgia, com monitorização invasiva, onde coloca grelha de sessenta e quatro elétrodos, abrangendo lobo frontal e parietal mais ou menos centrado ao sulco central, uma fita com oito contactos no lobo frontal junto à cisura interhemisférica, outra com o mesmo número de contactos no lobo subfrontal e por último, 6 contactos no lobo temporal em direcção ao pólo. Fez registo invasivo durante oito dias e depois, realizou, sob microscopia e com recurso a corticografia intraoperatória a remoção da porção anterior do opérculo-frontal direito. Repetiu corticografia intra-operatória e verificou-se persistência de atividade paroxística fronto-polar, pelo que se retirou também esta área (Anexo 6 – Figura 4). Após

corticectomia, repetiu-se o mesmo procedimento, não havendo evidência de atividade paroxística nas margens da corticectomia. O exame histológico mostrou displasia cortical tipo IIa, sem margens livres (Anexo 7 – Figura 5).

Realiza o Iowa Gambling Task de avaliação pós-cirúrgica, obtendo um pior resultado (percentil 14 das normas americanas). Não houve também, mudança clínica quer no tipo nem intensidade das crises após cirurgia e foi por isso decidido em nova reunião de grupo multidisciplinar efetuar lobectomia frontal direita com alargamento da área removida, com uso de elétrodos profundos.

Discussão

O desafio deste caso clínico prende-se na dificuldade de diagnóstico, bem como na melhor forma de tratamento desta patologia.

Inicialmente, a doente foi investigada no Hospital Universitário de Coimbra em 2008/2009, onde realizou monitorização V-EEG, não tendo sido considerada então, um caso cirúrgico. Foi encaminhada para o Hospital de Santo António para implantar um ENV e posterior acompanhamento. No entanto, como já foi referido anteriormente, a doente foi totalmente refratária ao tratamento médico, com o recurso a FAE, bem como ao ENV. Assim, o diagnóstico de FCD foi equacionado, dada a sua frequência nesta faixa etária, mesmo na presença de uma RMN encefálica sem lesões. O diagnóstico definitivo foi feito pela análise histológica duma amostra da lesão.

A doente, já no Hospital de Santo António, é posteriormente, revista à luz da evolução quer do conhecimento científico nesta área, quer do suporte tecnológico, bem como o aparecimento de novos métodos de imagem e o aumento da acuidade dos preexistentes. Neste caso, a hipótese de se fazer cortectomia resulta da possibilidade de se tratar duma epilepsia frontal direita, em que curiosamente, a RMN encefálica não mostrava lesão.

Como foi referido anteriormente, as ferramentas disponíveis para a localização da zona de epileptogénica são limitadas. A semiologia das crises, com recurso à captura por vídeo, é uma ferramenta simples e de baixo custo que permite a localização aproximada desta zona. Isto torna-se particularmente importante em casos de em que a RMN não demonstra alterações relevantes, permitindo aumentar a sensibilidade e especificidade dos restantes exames complementares. A aura cefálica

manifestada pela paciente é geralmente um sintoma difícil de categorizar pois varia com a habilidade deste em a caracterizar e geralmente inclui uma sensação de desconforto, parestesias ou cefaleias. Estas auras podem originar-se virtualmente a partir de todos os lobos, mas ocorrem mais frequentemente em epilepsias frontais³⁶. A versão cefálica manifestada pela doente aparece cedo no período ictal (menos de dez segundos antes da generalização secundária), apontando para uma origem no lobo frontal em oposição a ao lobo temporal, em 95% dos casos³⁷. Para além disso, têm uma elevada especificidade lateralizadora, apontando a lesão para o hemisfério contralateral à versão^{38,39}. Já a generalização secundária com movimentos tónico-clónicos, por outro lado parece ter uma "sequência de motora" típica, com versão da face para o lado contralateral progredindo para a posição de esgrima e posteriormente, a postura tónica assimétrica do membro ("sinal do quatro"). A posição de esgrima aponta como a zona de lesão o hemisfério contralateral ao braço elevado e o membro tónico assimétrico da postura do "sinal de quatro" para hemisfério contralateral ao braço que sofre abdução do ombro, rotação externa e flexão do cotovelo. Esta sequência motora, que inclui os quatro sinais⁴⁰ (versão, movimentos tónicos ou clónicos da face, posição de esgrima e o sinal do quatro), permite fazer a lateralização da zona epileptogénica com bastante confiança no hemisfério direito, bem como a sua localização no lobo frontal⁴¹. De realçar que o último V-EEG realizado revelou um novo dado, que não está descrito nos anteriores, o grito (tipo rugido) e a coprolalia que a doente manifesta. O rugido, embora seja uma manifestação extremamente incomum, encontra-se associado a lesões no lobo frontal e é geralmente acompanhado por agitação motora⁴². A coprolalia, é uma forma única de expressão ictal não-proposicional, sendo uma característica localizadora de epilepsia do lobo frontal. Esta apresenta-se como expressões aprendidas e automáticas, ao passo que as formas proposicionais apresentam-se de uma forma controlada e envolvem ambas as áreas Broca e Wernicke⁴³. Para além destas, a doente apresenta outras características que apontam para uma epilepsia frontal, embora menos específicas, como as crises geralmente mais breves, com pós-ictal curto, com mais manifestações motoras e maior propensão para desenvolver generalização secundária e o facto de ocorrerem durante o período noturno⁴⁴.

Como métodos complementares, apesar de não existir nenhum método *gold standard*, numa primeira fase o uso de V-EEG com semiologia e RMN encefálica

concordantes podem ser o suficiente³¹. Dada a dificuldade da sua identificação, a RMN deve ser revista por um Neurorradiologista experiente da área. Sendo que esta, tem também valor prognóstico, uma vez que estes achados podem variar de displasias de poucos milímetros de diâmetro para o envolvimento de todo o hemisfério. Estes achados podem ser subtis, indo desde um *blurring* da junção entre a substância branca e cinzenta e anomalias do sinal cortical ou a mais evidentes, com franca malformação cortical⁴⁵. Neste caso, contudo, o uso deste método de imagem não era esclarecedor o suficiente para sustentar este diagnóstico, por isso, nestas situações, é recomendado a realização de PET, que apresenta maior sensibilidade na detecção da zona epileptogénica⁴⁶. A PET demonstrou áreas de intenso hipometabolismo focal, que é concordante com displasia do córtex e correlaciona-se com a zona epileptogénica³⁴. Neste sentido, também o SPECT é usado, pois permite definir também esta zona numa grande proporção de doentes, permitindo assim um *outcome* pós-cirúrgico mais favorável quando a zona ictal hiperperfundida é removida³⁴. Nesta paciente, todos os exames complementares, à exceção da RMN encefálica, ajudam a inferir a localização da zona epileptogénica na região fronto-parietal direita.

Face ao exposto, é decidido, em reunião de grupo, avançar com um tratamento cirúrgico, com uso de eléktodos profundos colocados anteriormente, resultando na remoção da porção anterior do opérculo-frontal e fronto-polar, dado este concordante com a literatura internacional, na medida em que este tipo de FCD é mais frequente no lobo frontal e parietal. Posteriormente, o exame histológico mostrou displasia cortical tipo IIa, sem margens livres na ressecção.

O maior fator de prognóstico favorável é a ressecção completa e infelizmente, neste caso a ressecção realizada foi subtotal. Esta acontece em cerca de 30% de pacientes, geralmente causando recidivas em 6 meses³⁴. Adicionalmente, a doente apresenta outras causas frequentes de insucesso cirúrgico como a ausência de lesões visíveis na RMN, a presença de convulsões tónico-clónicas secundariamente generalizadas e a aplicação de eléktodos intracranianos²¹. A mortalidade pós-operatória é baixa e as complicações transitórias mais comuns incluem pequenos déficits neurológicos e infeções. Assim é decidido em reunião de grupo que a paciente reentra no algoritmo pré-cirúrgico, como demonstrado no Anexo 8 – Figura 6, com vista à lobectomia frontal direita com alargamento da área já removida. Uma

segunda cirurgia, após a excisão focal, nos pacientes com FCD está associado a um melhor controlo das crises, sem aumento da morbilidade²¹.

Teoricamente, caso esta cirurgia não seja capaz de eliminar ou reduzir a frequência das crises, a sua gestão deve passar pelo uso de uma dieta cetogénica e o uso de novos FAE que não estavam disponíveis anteriormente (Anexo 8 – Figura 6). A opção desta via em detrimento dos cuidados paliativos deve-se ao insucesso prévio que a doente teve com o ENV. Investigações recentes sugerem que esta dieta atenua modificações epigenética da cromatina (ou seja, a metilação do DNA)⁴⁴, que é um regulador principal para a expressão do gene e a adaptação funcional da célula, modificando deste modo a progressão da doença⁴⁵. Relativamente aos novos FAE, parece que na FCD tipo II, as funções do GABA_A pré-sináptico (liberação de GABA) e pós-sináptico (ativação do recetor) estão preservadas ou até mesmo aumentadas, ou seja, pode não ser necessário melhorar as respostas destes recetores para parar as crises epiléticas. Assim, em vez de ter como alvo os receptores pós-sinápticos GABA_A, os receptores metabotrópicos GABA_B, localizados nos terminais pré-sinápticos glutamatérgicos, poderiam ser mais eficazes. Estes não envolvem o influxo de iões cloreto, o que poderia potencialmente despolarizar as células neuronais⁴⁶.

Dado que a ativação aberrante de mTOR foi observada na FCD tipo II, bem como noutras causas de epilepsia, estão a ser conduzidos ensaios clínicos para avaliar a viabilidade da utilização de fármacos que têm como alvo esta via, tal como o everolimus^{47,48}.

Por último fica por esclarecer o potencial papel epileptogénico da rara doença autossómica recessiva que a doente apresenta, o Síndrome Hermansky-Pudlak (SHP), caracterizada albinismo oculocutâneo (por diminuição da pigmentação), diátese hemorrágica, e alterações na biogénese e armazenamento dos lisossomas. Estudos recentes mostram que mutações nos genes que codificam as proteínas constituintes do complexo proteico, *adaptor protein 3*, envolvido na biogénese do lisossoma, resultam em alterações neurológicas, como crises epiléticas^{49,50}.

A forma ubiquitária da AP3 consiste em duas grandes subunidades, $\beta 3A$ and δ , uma intermédia $\mu 3A$ e uma de menores dimensões $\sigma 3$ (isoforma A)⁵¹. No entanto, existe uma segunda forma específica do sistema nervosa central que consiste em $\beta 3B$, $\mu 3B$, uma das duas isoformas $\sigma 3$ e uma subunidade δ comum (isoforma B)⁵². Neste momento, existem casos descritos, em duas formas familiares de SHP, de mutações

nos genes que causam deficiências na subunidade AP3 β 3A e AP3 δ e que têm capacidade de causar crises epiléticas, mas não existe na literature nenhuma descrição relacionando este síndrome com displasia focal cortical⁵³⁻⁵⁵.

Conclusão:

Desde da sua descrição inicial por Taylor, o termo displasia cortical focal é utilizado para se referir a uma ampla gama de alterações do manto cortical e representa a causa mais importante de epilepsia focal refractária na infância^{4,17,18}.

A nossa atual incapacidade de tratar adequadamente muitos pacientes com epilepsia refratária sintomática a FCD é um problema com impacto clínico significativo. Estes doentes geralmente não respondem aos FAE convencionais e nem sempre a opção cirúrgica é curativa. Estas graves deficiências na nossa capacidade para tratar casos resistentes sugerem que o sucesso futuro vá passar por novas abordagens. Apesar destes desafios, há também razões para acreditar que o aparecimento de novos procedimentos é possível. Para além da reformulação das técnicas atuais, estão a decorrer avanços em novos campos, baseados em modelos celulares de ativação ou inativação neuronal, como os inibidores da mTOR.

Do ponto de vista cirúrgico, as novas técnicas de imagem, anatómicas e funcionais podem ainda ser mais desenvolvidas para melhor definir as margens absolutas da zona epileptogénica destes doentes. Como referido acima, a melhor definição desta área é um fator de prognóstico cirúrgico *major*, permitindo reduzir com eficácia ou até mesmo curar as crises epiléticas. Da mesma forma, a caracterização mais precisa da região subjacente ou das possíveis regiões corticais eloquentes sobreponíveis e as suas redes neurais permite um planeamento cirúrgico mais eficaz.

Referências Bibliográficas

1. Barkovich, A.J, Guerrini, R, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135, 1348–1369 (2012).
2. Palmini A, Holthausen H. Focal malformations of cortical development: a most relevant etiology of epilepsy in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:549–565.
3. Muhlebner A, Coras R, et al. Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta Neuropathol* 2012;123:259–272.
4. Bast T, Ramantani G, et al. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults *Acta Neurol Scand*, 2006.
5. Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R, et al. 2011. The causes of epilepsy. Cambridge University Press, Cambridge.
6. Hauser W, Hersdorffer D. 1990. Epilepsy: Frequency, causes and consequences. Demos, New York.
7. Kuzniecky RI, Jackson GD. Magnetic Resonance in Epilepsy. New York, NY: Raven Press; 1995:183-202.
8. Guerrini R, Holthausen H, Parmeggiani L, et al. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd ed. London, UK: John Libbey; 2002:457-479.
9. Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology*. 1999;53:715-722.
11. Fauser S, Huppertz HJ, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients *T Brain*, 2006 3.
12. Luders H, Schuele SU *Curr Opin Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development Neurol*, 2006.

13. Wyllie E, Comair YG et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents *Neurol*, 1998.
14. Whiting S, Duchowny MJ, et al. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues *Neurol*, 1999.
15. Colombo N, Tassi L, Galli C Am Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy *J Neuroradiol*, 2003.
16. Hildebrandt M, Pieper T, Winkler P, et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 2005;110:1–11.
17. Cepeda C, Andre VM, Levine MS. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis *Epilepsy Behav*, 2006.
18. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525–537.
19. Blumcke I, Pieper T, Pauli E, et al. A distinct variant of focal cortical dysplasia type I characterised by magnetic resonance imaging and neuropathological examination in children with severe epilepsies. *Epileptic Disord* 2010;12:172–180.
20. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commis- sion. *Epilepsia* 2011;52:158–174.
21. Chassoux F, Landre E, Mellerio C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electro-clinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia* 2012;53:349–358.
22. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 2010;75:2168–2175.
23. Sarnat H, Flores-Sarnat L, Crino P, et al. Hemimegalencephaly: foetal tauopathy with mTOR hyperactivation and neuronal lipidosis. *Folia Neuropathol* 2012;50:330–345.
24. Crino PB. mTOR: a pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends Mol Med* 2011;17:734–742.

25. Conti V, Pantaleo M, Barba C, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex and infantile spasms associated with somatic 1q21.1-q44 duplication including the AKT3 gene. *Clin Genet* 2015;88:241–247.
26. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol* 2014;75:782–787.
27. D’Gama AM, Geng Y, Couto JA, et al. Mammalian target of rapamycin pathway mutations cause hemimegalencephaly and focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2015;77:720–725.
28. Lim JS, Kim WI, Kang HC, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med* 2015;21:395–400.
29. Baulac S, Ishida S, Marsan E, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol* 2015;77:675–683.
30. Nakashima M, Saitsu H, Takei N, et al. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* 2015;78:375–386.
31. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P et al (2015) Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 56:1669–1686.
32. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al: Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 50:125–137, 2009.
33. B. L. Holman and M. D. Devous, “Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 33, no. 10, pp. 1888–1904, 1992.
34. O’Brien TJ, So EL, Cascino GD, et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2004;45:367–376.
35. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation

for resective epilepsy surgery in children. Recommendations on behalf of the Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery and the Diagnostic Commission of the ILAE. *Epilepsia* 2014;55:507–518.

36. Hans O. L. Textbook of Epilepsy Surgery 2008;1:432-443.

37. Wyllie E, Lüders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 1986;36:606-611.

38. Marks WJ Jr, Laxer KD. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia* 1998;39:721-726. 27.

39. Chee MW, Kotagal P, Van Ness PC, Gragg L, Murphy D, Lüders HO. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology* 1993;43:2519-2525.

40. Ajmone Marsan C, Ralston BL. In: *The Epileptic Seizure, Its Functional Morphology and Diagnostic Significance: A Clinical-Electrographic Analysis of Metrazol-Induced Attacks*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1957. pp. 85-88.

41. Kotagal P, Bleasel A, et al. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2000;41:457–462.

42. Mahowald MW, Schenck CH. Non-rapid eye movement sleep parasomnias. *Neurol Clin.* 2005;23:1077–106.

43. Cerin Daniel, Perry MS. Ictal Coprolalia: A Case Report and Review of Ictal Speech as a Localizing Feature in Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2016;57:88-90.

44. Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, et al. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta Neuropathol* 2013;126:741–756.

45. Fell R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:97–109.

46. Andre VM, Cepeda C, Vinters HV, et al. Pyramidal cell responses to gamma-aminobutyric acid differ in type I and type II cortical dysplasia. *J Neurosci Res* 2008;86:3151–3162.
47. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2008;63:444–453.
48. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801–1811.
49. Dell’Angelica EC. AP-3-dependent trafficking and disease: the first decade. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(4):552-559.
50. Simpson F, Bright NA, West MA, Newman LS, Darnell RB, Robinson MS. A novel adaptor-related protein complex. *J Cell Biol.* 1996;133(4): 749-760.
51. Dell’Angelica EC, Ohno H, Ooi CE, Rabinovich E, Roche KW, Bonifacino JS. AP-3: an adaptor-like protein complex with ubiquitous expression. *EMBO J.* 1997;16(5):917-928.
52. Newell-Litwa K, Seong E, et al. Neuronal and non-neuronal functions of the AP-3 sorting machinery. *J Cell Sci.* 2007;120(Pt 4):531-541.
53. Dell’Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacino JS. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell.* 1999; 3(1):11-21.
54. Kantheti P, Qiao X, Diaz ME, et al. Mutation in AP-3 delta in the mocha mouse links endosomal transport to storage deficiency in platelets, melanosomes, and synaptic vesicles. *Neuron.* 1998;21(1):111-122.
55. Ammann S, Schulz Ah et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood.* 2016 25;127(8):997-1006.

ANEXOS

Anexo 1 – Formulário para recolha de dados do processo clínico eletrónico da doente oncológica



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Formulário para recolha de dados do processo clínico eletrónico da doente com epilepsia

Epilepsia frontal refratária sintomática a displasia cortical: Caso Clínico

- Informação pessoal da doente com epilepsia:

Idade

Género

Etnia

Profissão

Estado Civil

Religião

- Informação clínica da doente com epilepsia:

Episódios médicos e antecedentes cirúrgicos

Doenças crónicas

- Data de diagnóstico
- Seguimento médico
- Sintomas Crónicos
- Consulta de exames complementares de diagnóstico se relevantes para o caso

Hábitos tabágicos

Hábitos alcoólicos

Consumo de drogas ilegais

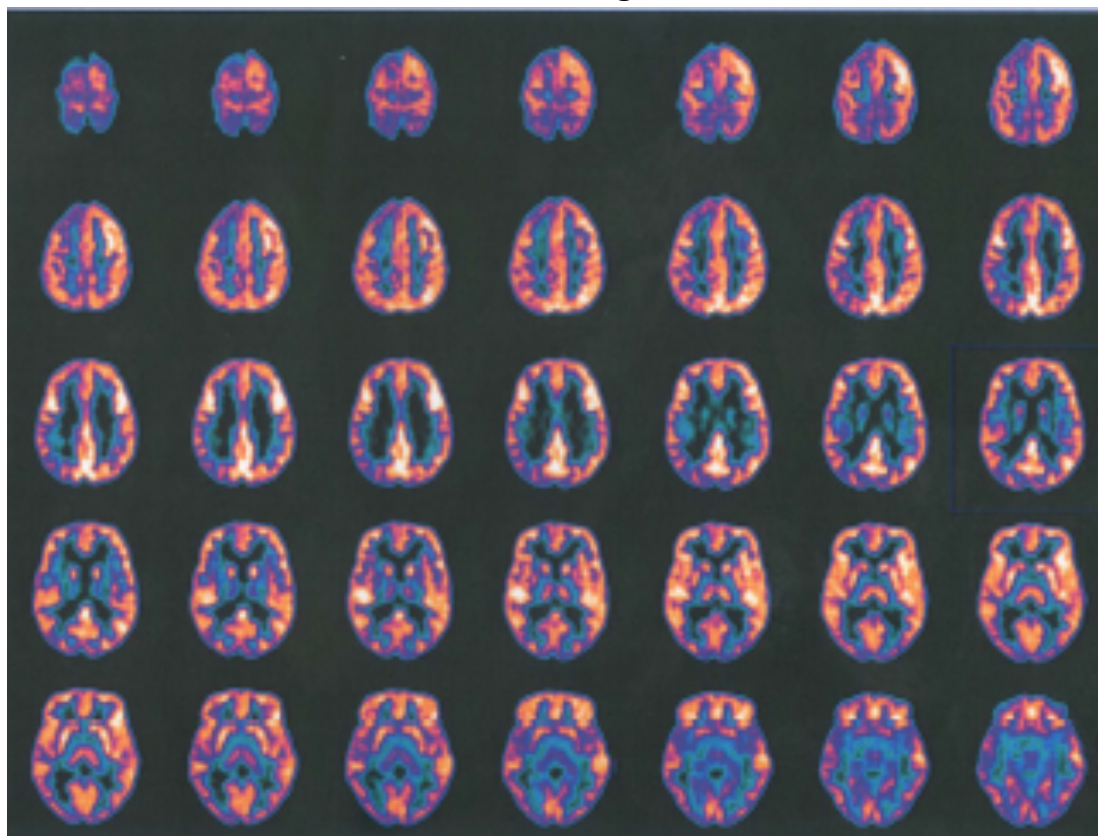
Anexo 2 – Tabela 1

Tabela 1 – Classificação da ILAE para FCD, que distingue as formas isoladas (FCD tipo I e II) das associadas a outras lesões principais, tais como esclerose hipocampal (FCD tipo IIIa), tumoral (FCD tipo IIIb), malformações vasculares (FCD tipo IIIc) ou lesões adquiridas na infância (FCD tipo IIId).

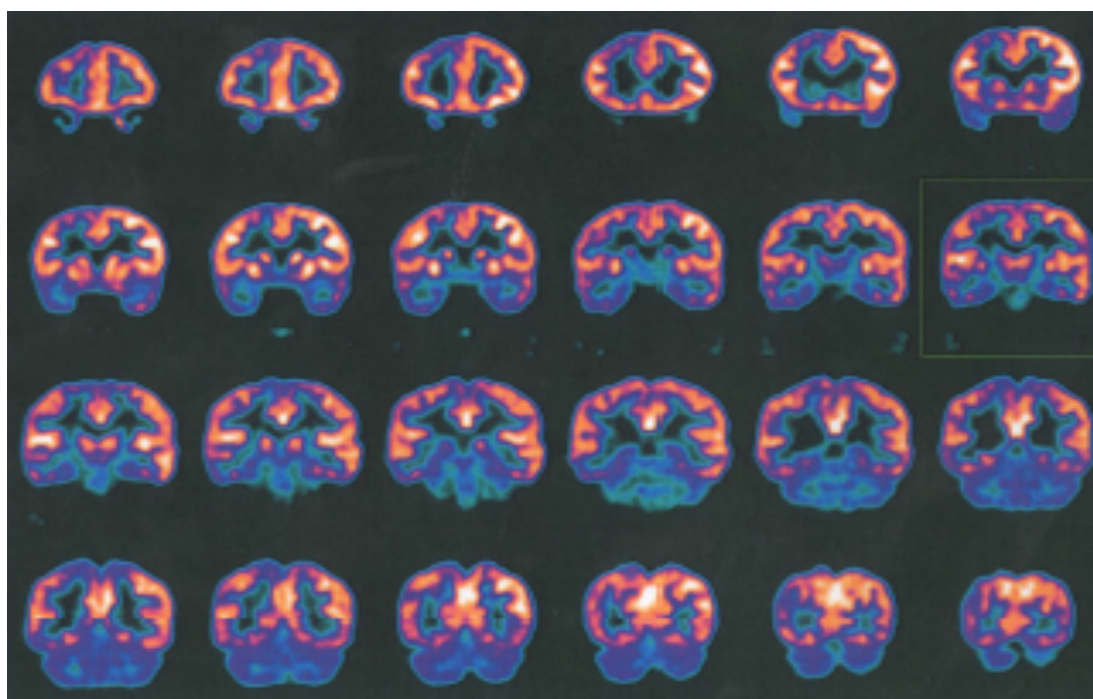
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Isolated FCD type I | FCD Ia: abnormal radial (vertical) cortical architecture | FCD Ib: abnormal tangential (horizontal) cortical lamination | FCD Ic: abnormal radial and tangential cortical architecture | |
| Isolated FCD Type II | FCD IIa: with dysmorphic neurons | | FCD IIb: with dysmorphic neurons and balloon cells | |
| Associated FCD type III | FCD IIIa: cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with HS | FCD IIIb: cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor | FCD IIIc: cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation | FCD IIId: cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life |
| FCD, focal cortical dysplasia; ILAE, International League Against Epilepsy. | | | | |

Epilepsia, **(*):1–18, 2015
doi: 10.1111/epi.13200

Anexo 3 – Figura 1



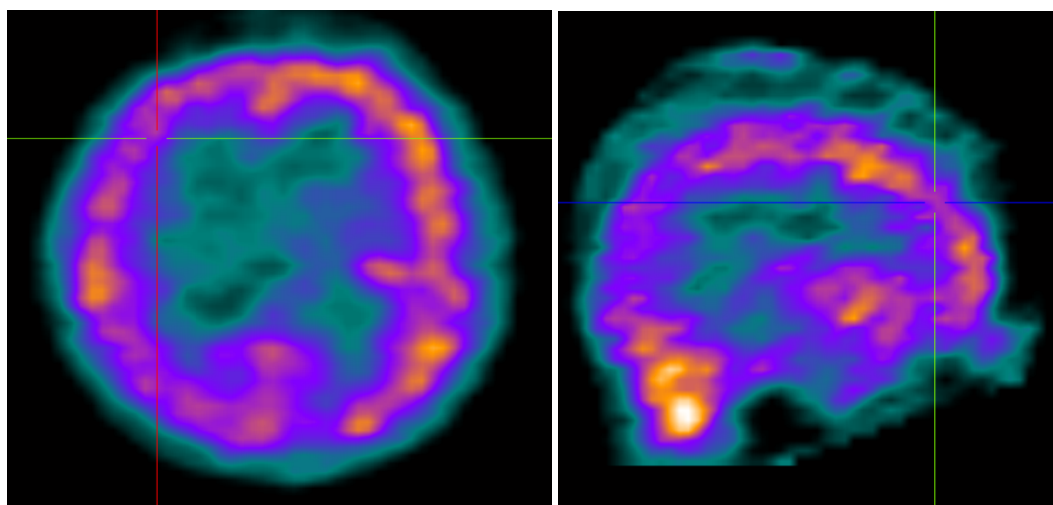
A



B

Figura 1 – PET em RMN sem lesões com áreas de hipometabolismo no lobo frontal direito , mais proeminente na porção anterior. **A)** Corte transverso **B)** Corte coronal

Anexo 4 – Figura 2

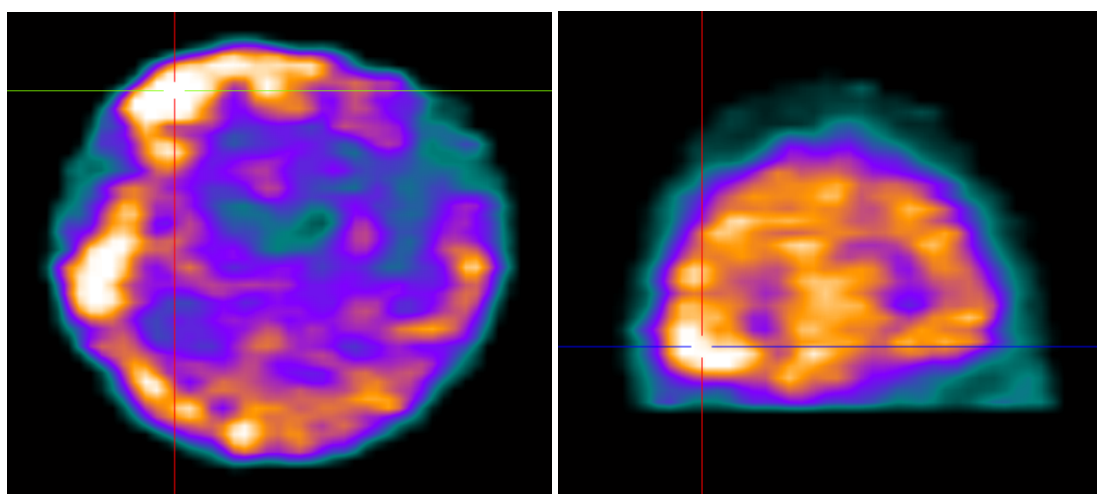


A

B

Figura 2 – SPECT interictal. Hipoperfusão no hemisfério direito, mais proeminente na área fronto- parietal. **A)** Corte transverso **B)** Corte sagital

Anexo 5 – Figura 3



A

B

Figura 3 – SPECT ictal. Hiperperfusão na porção anterior do lobo frontal direito. **A)** Corte transverso **B)** Corte coronal

Anexo 6 – Figura 4

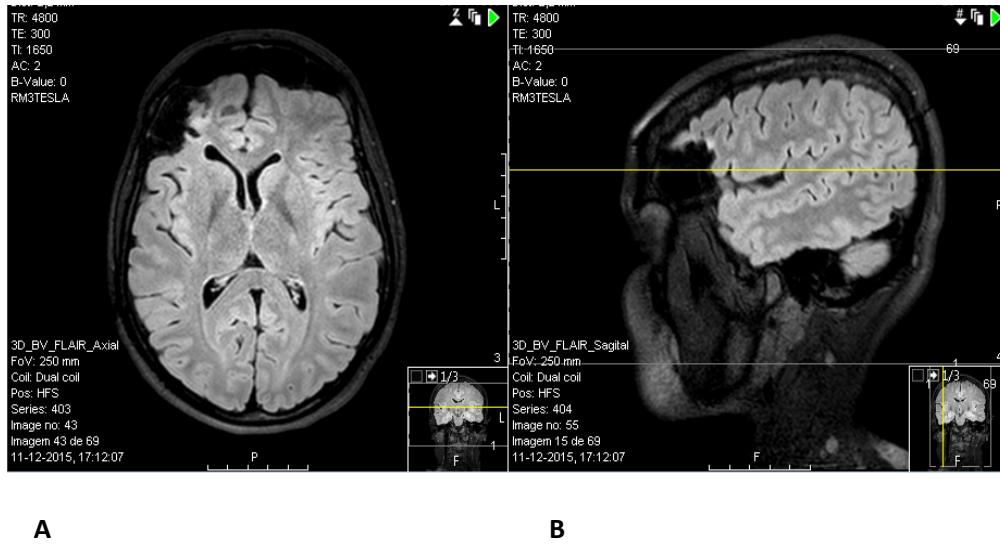


Figura 4 – RMN 3T com loca pós-cirúrgica. **A)** Corte transversal **B)** Corte sagital

Anexo 7 – Figura 5

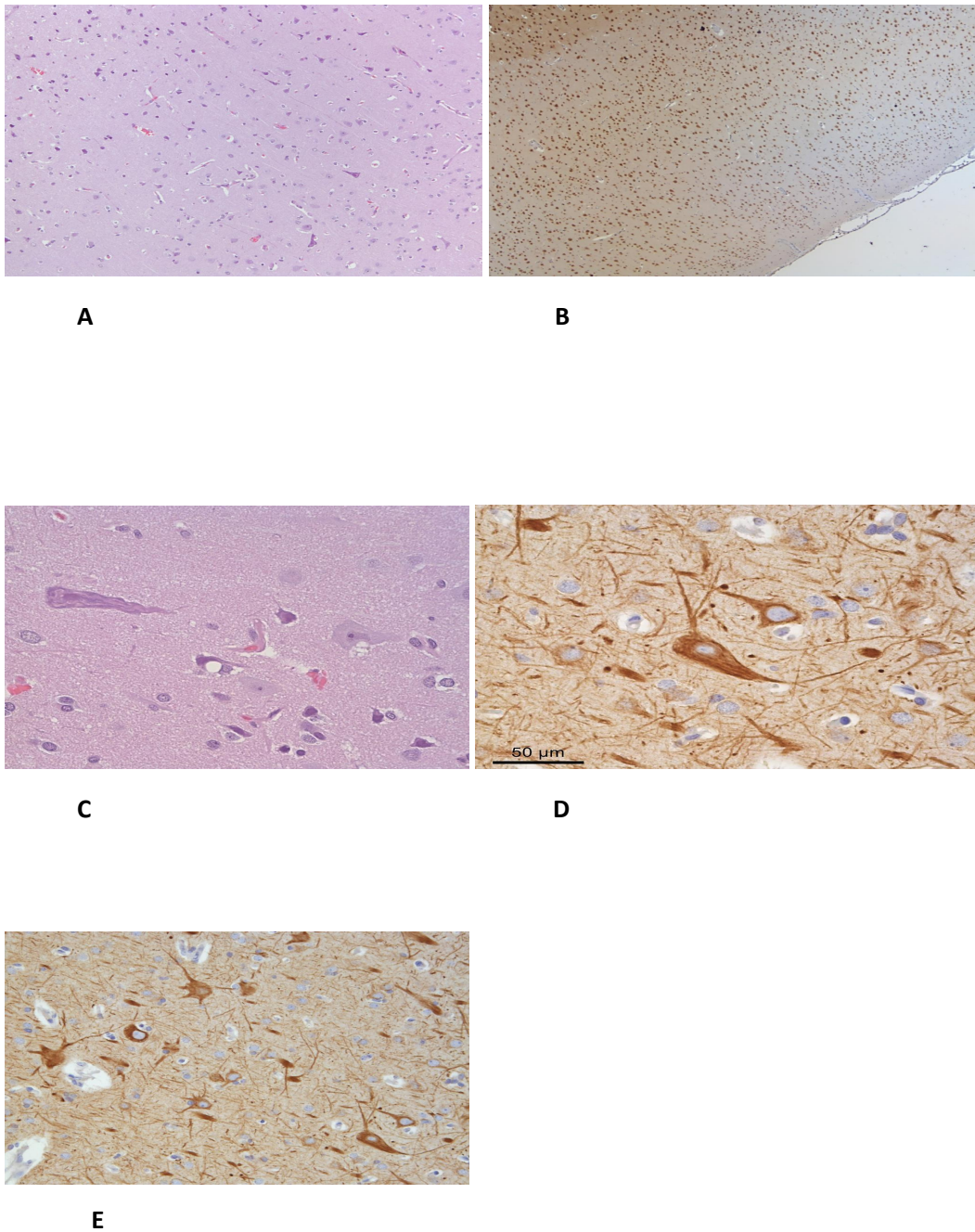


Figura 5 – Microfotografias que demonstram características histológicas de FCD tipo IIa, com deslaminção cortical e neurónios dismórficos. **A)** e **C)** Coloração HE. **B)** Coloração NeuN. **D)** e **E)** Coloração SMI32

Anexo 8 – Figura 6

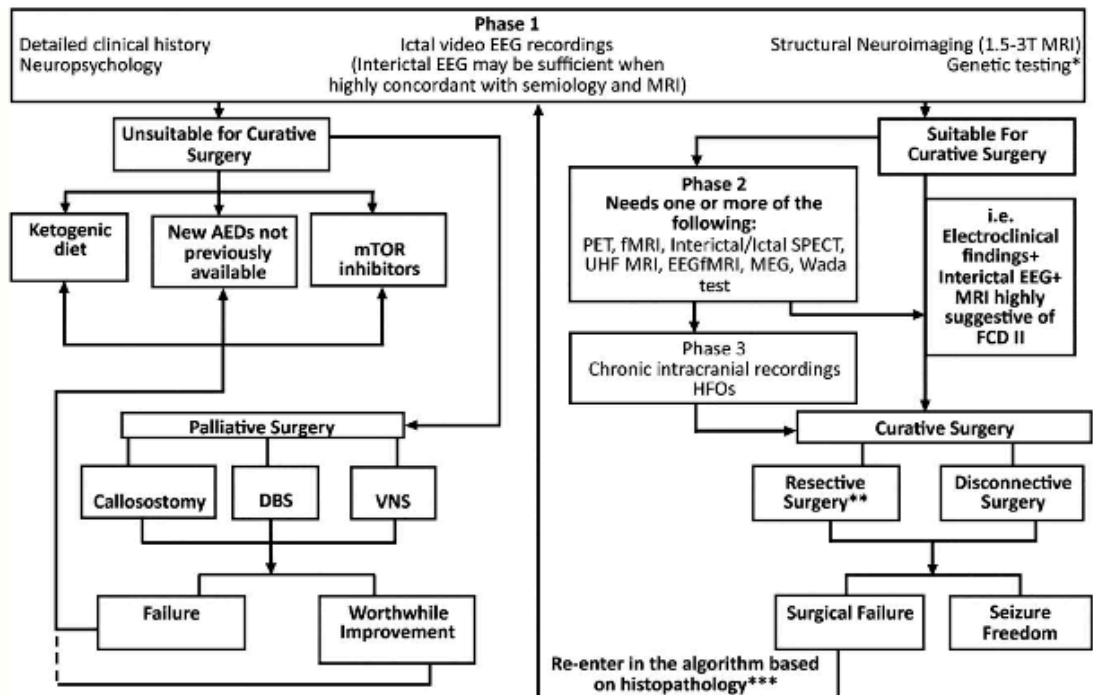


Figura 6 – Algoritmo para diagnóstico e abordagens terapêuticas para doentes com FCD.

Epilepsia, **(*):1–18, 2015
doi: 10.1111/epi.13200